Lausanne
Lane Medical Library

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

A L'ÉTUDE DES

VENINS ET ANTIVENINS

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MADEMOISELLE ELDEN VARENNA
DE LOCARNO,
MÉDECIN DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE

TRAVAIL FAIT A L'INSTITUT DE PHYSIOLOGIE DE LAUSANNE
PROF. ARTHUS

LAUSANNE
IMPRIMERIES RÉUNIES S. A.
—
1929

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

A L'ÉTUDE DES

VENINS ET ANTIVENINS

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MADEMOISELLE ELDEN VARENNA
DE LOCARNO,
MÉDECIN DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE

TRAVAIL FAIT A L'INSTITUT DE PHYSIOLOGIE DE LAUSANNE
PROF. ARTHUS

LAUSANNE
IMPRIMERIES RÉUNIES S. A.
—
1929

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

La faculté de médecine de l'Université de Lausanne, sans se prononcer sur les opinions du candidat et ensuite des rapports favorables de MM. les professeurs Arthus et Strzyzowski, autorise l'impression de la thèse intitulée :

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A L'ÉTUDE DES VENINS ET ANTIVENINS

présentée par Mademoiselle Elden Varenna, pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 8 mai 1929.

Le Doyen :
Dr BARRAUD.

A Mamma e Papā.

Qu'il me soit permis d'exprimer à Monsieur le Prof. Arthus toute ma reconnaissance pour ses précieux conseils et l'aide qu'il n'a cessé de me prodiguer durant l'élaboration de ce travail.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

A L'ÉTUDE DES

VENINS ET ANTIVENINS

En injectant sous la peau d'un animal, à intervalles convenablement choisis et pendant un temps suffisant, des toxines microbiennes (toxine diphtérique et toxine tétanique, par exemple) à doses actuellement non mortelles et progressivement croissantes, on confère à l'animal ainsi traité une immunité active, lui permettant de supporter, sans présenter d'accidents, l'inoculation de plusieurs (et parfois il s'agit de centaines) doses mortelles pour un animal neuf de la même espèce.

On sait d'ailleurs que la liqueur sanguine, c'est-à-dire le plasma ou le sérum, de l'animal immunisé est antitoxique, c'est-à-dire capable de neutraliser la toxine dont on s'est servi pour obtenir l'immunité. Les sérums antidiphtérique et antitétanique, dont on fait aujourd'hui fréquent usage, sont les sérums exsudés du sang coagulé de chevaux immunisés à l'aide soit de toxine diphtérique, soit de toxine tétanique. On sait que ces sérums sont spécifiques, ce qui veut dire que le sérum fourni par un cheval immunisé par et contre la toxine diphtérique neutralise cette toxine, mais n'exerce aucune action sur la toxine tétanique, et inversement.

Pour maintes raisons, qu'il est inutile d'exposer ici, les venins en général, les venins de serpents en particulier, ne doivent pas être considérés comme appartenant au groupe des toxines proprement dites; pourtant ils présentent avec celles-ci maintes propriétés communes qui nous autorisent à les en rapprocher, afin de tirer de ces rapprochements des indications nous permettant d'orienter judicieusement nos recherches soit dans le domaine des intoxications par les

produits nocifs engendrés par les microbes, soit dans le domaine des envenimations.

On a pu immuniser des chevaux contre les venins de serpents, en usant de méthodes calquées sur celles qui sont pratiquées pour réaliser l'immunité active antidiphtérique et antitétanique ; on a pu obtenir des sérums antivenimeux fournis par les chevaux immunisés contre tel ou tel venin de serpent, et en faire application pratique dans la lutte contre les accidents engendrés par les serpents venimeux, comme on a fait application pratique des sérums antitoxiques contre la diphtérie et contre le tétanos.

Les sérums antivenimeux, comme les sérums antitoxiques, sont spécifiques, et cette spécificité est assez stricte pour que le sérum fourni par un cheval immunisé contre le venin d'une espèce de serpents soit sans action sur les venins, non seulement de serpents d'un autre genre zoologique, mais même de serpents d'une autre espèce appartenant au même genre que les serpents dont le venin a servi à immuniser le fournisseur de sérum. Le sérum anticobraïque fourni par des chevaux traités par le venin de Cobra indien, ou Naja tripudians, ne neutralise pas le venin de Bungarus fasciatus ou de Bungarus cœruleus, mais il ne neutralise pas davantage le venin de Naja Haje d'Egypte ou le venin de Naja flava de l'Afrique australe.

Ces remarquables spécificités des sérums antivenimeux nous autorisent à supposer que les antitoxines contenues dans les sérums thérapeutiques ont avec les toxines dont on s'est servi pour en provoquer l'apparition dans le sang des animaux soumis à la préparation d'immunisation, disons avec les toxines correspondantes, d'intimes relations de constitution moléculaire, et sans doute dérivent de ces toxines modifiées et peut-être remaniées par l'organisme vivant.

Afin d'apporter un appui expérimental à cette conception, j'ai fait agir sur un antivenin une substance chimique, le formol, qui détruit progressivement la toxicité du venin de Cobra pour rechercher s'il détruit aussi progressivement l'antitoxine correspondante, celle qui existe dans le venin anticobraïque.

Qu'il me soit permis de noter ici quelques faits qui ont été récemment mis en évidence au laboratoire de physiologie de Lausanne, et que le professeur Maurice Arthus m'a fait con-

naître. On en trouvera l'exposé plus complet dans la thèse de doctorat de M. F. Oesch.

Si à une solution de venin de Cobra à 1 pour 1000, dans l'eau glycérinée à 25 pour 100, on ajoute 1 pour 100 de formol (ou, ce qui revient au même, 4 pour 1000 de formaldéhyde, le formol en renfermant environ 40 pour 100) et si on maintient ce mélange à l'étuve à 38°, on constate que la toxicité de la liqueur venimeuse diminue progressivement jusqu'à disparaître totalement en un petit nombre de jours.

Ainsi une liqueur glycérinée et formolée renfermant 1 pour 1000 de certain résidu sec de venin de Cobra, injectée dans les veines du lapin à la dose de 4 centimètres cubes, provoquait l'immobilité totale absolue de l'animal, en 5 ¼ minutes, si l'injection était faite aussitôt après la préparation de la liqueur, — en 8 ¼ minutes si la liqueur avait été conservée 24 heures à l'étuve à 38°, — en 12 ½ minutes si elle avait été conservée 48 heures à la même température, — en 26 ½ minutes si elle avait été conservée 5 jours. La liqueur était devenue totalement inoffensive quand elle avait été maintenue 8 jours à 38°.

Le formol qui fait ainsi progressivement disparaître la toxicité du venin de Cobra, fait-il aussi disparaître progressivement la propriété antitoxique que le sérum anticobraïque possède à l'égard de ce venin ? Tel est le problème que tout d'abord je me suis proposé de résoudre.

Pour résoudre ce problème, je procède de la façon suivante.

J'injecte dans les veines d'un lapin une quantité déterminée de sérum anticobraïque, puis, quelques minutes plus tard, une certaine quantité de venin, plus grande que celle que peut neutraliser le sérum antitoxique préalablement injecté. Sous l'influence de la fraction de venin non neutralisée va se développer une cobraïsation conduisant à la mort en un certain temps.

Le sérum anticobraïque, dont il a été fait usage en ce premier essai, avait été formolé au moment même d'être injecté dans les veines du lapin. Je conserve ce même sérum formolé à 38° pendant un ou plusieurs jours, et je répète l'expérience dans les mêmes conditions que la première.

Si l'antitoxine a été partiellement ou totalement supprimée

par l'action du formol à 38°, la quantité de venin qu'elle pourra neutraliser sera diminuée ou annulée ; dès lors la mort du lapin sera plus précoce que dans le premier essai, puisqu'elle sera provoquée par une plus grande quantité de venin. Si l'antitoxine n'a pas été touchée par le formol, la cobraïsation, se fera après un ou plusieurs jours comme le premier jour, c'est-à-dire que les phénomènes caractéristiques, accidents cardiaques d'asphyxie, immobilité absolue, chute de la pression artérielle à zéro, se produiront au même moment après l'injection intraveineuse du venin.

Voici les expériences :

Première série d'expériences.

Je mélange 10 c.c. sérum anticobraïque C de l'Institut Pasteur, 40 c.c. eau salée à 1 pour 100, 5 gouttes de formol (à 40 pour 100 de formaldéhyde) ; la solution de formol dont j'ai fait usage donnait avec la pipette employée 40 gouttes par centimètre cube.

Je prépare d'autre part : solution de venin de Cobra dans l'eau salée à 1 pour 100 contenant 1 mgr. de résidu sec par cm^3 (échantillon du venin provenant du jardin zoologique de Calcutta 1913).

Expérience 1. Un lapin de 1900 grammes reçoit dans la veine marginale de l'oreille 5 c.c. du sérum antivenimeux dilué et formolé ; l'injection était faite en 3 fractions correspondant respectivement à 1 c.c., à 1 c.c., à 3 c.c., deux injections partielles successives étant faites à 1 minute d'intervalle l'une de l'autre.

Trois minutes et demie après la dernière injection de sérum, j'injecte en une seule fois 3 c.c. de la solution de venin, soit 3 mgr. de résidu sec.

Je relève sur les graphiques les données suivantes, les temps étant comptés à partir de l'injection du venin :

Début des accidents cardiaques	42	minutes
Immobilité absolue	63	»
Chute de la pression artérielle à zéro. .	66	»

L'addition de formol au sérum antivenimeux dilué avait été faite ici 1 à 2 minutes avant l'injection dans les veines.

Expérience 2, Le sérum antivenimeux dilué et formolé ayant été maintenu 24 heures à l'étuve à 38° en vase clos (aucune concentration due à l'évaporation n'était possible), j'en injecte 5 c.c. dans les veines d'un lapin de 1930 grammes. L'injection du sérum est faite en 5 fractions égales de 1 c.c. chacune, à 30 secondes d'intervalle l'une de la suivante.

J'attends 4 minutes, puis j'injecte dans les veines en une seule fois 3 centimètres cubes de la solution de venin à 1 pour 1000, conservée depuis la veille à la glacière, à une température ne dépassant jamais + 4°.

Je note : (les temps étant comptés à partir de l'injection du venin) :

Début des accidents cardiaques	49	minutes
Immobilité totale	69	»
Chute de la pression artérielle à zéro . .	71	»

Ces nombres ne diffèrent pas notablement de ceux qui ont été indiqués dans l'expérience 1, les accidents n'ont pas été plus précoces que ci-devant. Donc en 24 heures à 38°, le formol n'a point détruit d'antitoxine.

Expérience 3. Je répète l'essai, 2 jours après le précédent (exp. 2), soit 3 jours après le premier. Le sérum antivenimeux dilué et formolé a été conservé 3 jours à l'étuve à 38° et la solution de venin a été maintenue pendant ces 3 jours à la glacière à une température de 0°, c'est-à-dire dans des conditions où la toxicité de la solution de venin ne subit aucune diminution.

Dans les veines d'un lapin de 2110 grammes j'injecte à 5 reprises, à 30 secondes d'intervalle entre deux injections successives, 1 centimètre cube de sérum antivenimeux dilué et formolé, au total 5 c.c. ; — puis 3 minutes après la dernière injection sérique, 3 c.c. de la solution de venin en une seule injection. Les temps étant comptés à partir de l'injection du venin, je note :

Début des accidents cardiaques	51	minutes
Immobilité totale	65	»
Chute de la pression artérielle à zéro . .	68	»

L'évolution des accidents n'étant point accélérée comparativement à ceux des expériences 1 et 2, j'en puis conclure que le formol n'a point diminué, en 3 jours à 38°, l'activité antitoxique du sérum anticobraïque.

La totalité du sérum antivenimeux préparé étant épuisée (une partie avait été perdue), il n'a pas été possible de pousser les essais de cette première série au delà de ces 3 jours.

Deuxième série d'expériences.

Je prépare une solution de venin de Cobra (l'extrait sec a été donné au prof. Arthus en 1928 par l'Institut Pasteur de Paris) à 1 pour 1000 dans l'eau salée à 1 pour 100.

Expérience 4. Afin de fixer avant toutes autres choses la toxicité du venin dans mes essais (ce que j'avais négligé de faire dans la première série d'expériences), j'injecte dans les veines d'un lapin de 2250 grammes 2 centimètres cubes de la solution de venin, en fractionnant l'injection en deux parts égales, à 1 minute d'intervalle.

Voici les résultats : les temps sont comptés à partir de la seconde injection partielle de venin :

Début des accidents cardiaques . .	4 ½	minutes
Immobilité totale	9	»
Chute de la pression à zéro	12	»

Maintenant je mélange : 10 c.c. sérum antivenimeux C de l'Institut Pasteur, 40 c.c. eau distillée, 12 gouttes de formol (à 40 p. 100 d'aldéhyde formique). Comme précédemment, avec la pipette dont je me suis servie 1 c.c. de formol donnait 40 gouttes.

Expérience 5. A un lapin de 1700 grammes, j'injecte dans la veine marginale de l'oreille 5 c.c. de la solution sérique formolée, en la fractionnant en 5 parties égales chacune à 1 c.c., les injections partielles étant faites à 30 secondes d'intervalle. Cette injection est faite 2 minutes après la préparation du sérum formolé.

J'injecte ensuite dans la même veine, 2 centimètres cubes de la solution de venin de Cobra à 1 pour 1000, d'abord 1 c.c., 1 ½ minutes après la dernière injection partielle de sérum formolé, puis 1 c.c., ½ minute plus tard.

Les temps étant comptés à partir de la seconde et dernière injection de venin, je note :

Début des accidents cardiaques . .	8	minutes
Immobilité totale	13 ½	»
Chute de la pression artérielle à zéro	16 ¾	»

Les accidents se produisent ainsi plus tard que dans l'expérience 4, ce qui établit que le sérum antivenimeux a neutralisé une fraction du venin injecté, donc que le sérum possède vraiment une antitoxine anticobraïque.

Expérience 6. La liqueur sérique formolée est conservée à l'étuve à 38° pendant 4 jours, en un vase hermétiquement clos pour éviter toute évaporation du liquide.

A un lapin de 1820 grammes, j'injecte (comme dans l'expérience 5) dans les veines d'abord 5 c.c. de la liqueur sérique formolée, en 5 fractions égales chacune à 1 cc.. ; mais ici les injections partielles sont faites à 1 minute l'une de l'autre, et non pas à ½ minute comme ci-devant, ce qui, de toute évidence, n'a aucune importance.

J'attends 6 minutes pour injecter les 2 c.c. de la solution de venin. En comptant les temps à partir de la seconde injection partielle (le venin ayant été injecté en deux fractions égales de 1 c.c. chacune, à 4 ½ minutes l'une de l'autre) j'obtiens ces résultats :

Début des accidents cardiaques . .	8 ¾	minutes
Immobilité absolue	13 ¼	»
Chute de la pression à zéro	17	»

Les résultats sont donc les mêmes à peu près rigoureusement que dans l'expérience précédente, ce dont on peut conclure que, pendant 4 jours à 38°, l'antivenin n'a été détruit par le formol ni totalement ni partiellement.

On pourrait faire remarquer que les deux expériences 5 et 6 n'ont pas été faites de façon tout à fait identique, puisque dans la première les 2 injections de venin ont été faites à 1 minute d'intervalle, et que dans la seconde, elles ont été faites à 4 ½ minutes d'intervalle. Dès lors, mieux vaudrait peut-être compter les temps, non pas à partir de la seconde injection, mais du temps correspondant à la moitié de l'intervalle des 2 injections partielles. Alors l'immobilité absolue, qui est le fait capital, se produirait dans le 1er essai à 14 minutes et dans le second à 15 ½ minutes, ce qui semblerait indiquer que dans le second cas un peu moins de venin est intervenu, que par suite un peu plus d'antitoxine serait contenu dans le sérum après 4 jours à 38° qu'avant, ce qui n'est pas possible.

La minime différence constatée devrait donc être rapportée

à une légère différence de sensibilité des deux lapins, ou à une petite inexactitude des mensurations de venin. En tous cas, l'antivenin n'a pas diminué pendant les 4 jours de conservation à 38° en présence de formol.

Expérience 7. La liqueur sérique formolée a été conservée 13 jours à 38°, en vase clos. Le venin a été conservé à la glacière.

A un lapin de 1960 grammes, j'injecte dans la veine marginale de l'oreille 5 centimètres cubes du sérum dilué comme dans les précédentes expériences, en fractions égales de 1 c.c., chacune à 1 minute l'une de de la suivante.

Pour le venin, je l'ai injecté en 4 fractions, de minute en minute à raison de ¼ c.c., ¼ c. c., ½ c. c., 1 c. c., au total 2 centimètres cubes, soit 2 mgr., la première injection de venin étant faite 1 ½ minute après la dernière injection du sérum antivenimeux formolé. En comptant les temps à partir de la dernière injection de venin, je note :

Début des accidents cardiaques . .	7 ½	minutes
Immobilité totale	13 ½	»
Chute de la pression artérielle à zéro	16 ½	»

D'où je puis conclure, en comparant aux chiffres obtenus dans les précédents essais, que la puissance antitoxique du sérum antivenimeux n'a pas été modifiée par le formol, au cours d'un séjour de 13 jours à l'étuve à 38°.

Expérience 8. Une dernière expérience a été faite 6 jours plus tard avec les mêmes produits conservés, la liqueur sérique formolée à l'étuve à 38°, la solution de venin à la glacière (depuis 19 jours).

L'injection du sérum a été faite de minute en minute en 5 fractions égales de 1 c. c. chacune.

Les injections de venin ont été faites à raison de ¼ cc., ¼ c. c., ½ c. c., 1 c. c., au total 2 c. c. ou 2 mgr., la première 1 minute après la dernière injection partielle de venin, la seconde 1 minute plus tard, la troisième 2 minutes après la seconde, la quatrième 1 minute après la troisième.

Je compte les temps à partir de la dernière injection partielle de venin. Je note :

Début des accidents cardiaques . .	9 ¼	minutes
Immobilité totale	14 ½	»
Chute de la pression artérielle à zéro	17	»

Je trouve ainsi les mêmes résultats que dans les expériences précédentes à très peu de chose près. Donc l'antivenin persiste non diminué après 6 jours de conservation à 38° en présence de formol.

Des faits qui viennent d'être rapportés, il résulte que le formol n'agit pas sur l'antivenin anticobraïque conservé à 38° pendant plusieurs jours, alors qu'il agit progressivement sur le venin de Cobra, et jusqu'à supprimer totalement sa toxicité (voir thèse de M. Oesch 1929).

Pourtant, avant d'accepter sans réserve cette conclusion d'une différence absolue entre le venin de Cobra et l'antivenin correspondant vis-à-vis du formol, il convient d'étudier la question suivante.

On a fait agir le formol sur le venin en présence de glycérine et en présence des éléments constituants d'un sérum de cheval.

Ne serait-ce pas par hasard le changement de la constitution du milieu dans lequel sont confrontés d'une part le venin et le formol, d'autre part l'antivenin et le formol, qui conduit à des résultats diamétralement opposés ?

Les expériences que je vais exposer sommairement permettront de liquider cette objection à la conclusion ci-dessus formulée.

Je fais un mélange composé d'une solution de venin de Cobra, de glycérine, de sérum de cheval et de formol. J'en détermine la toxicité au moment où je mélange ces divers éléments, puis, conservant le mélange à 38°, j'en détermine la toxicité un ou plusieurs jours plus tard. Cela me permettra de reconnaître si le venin de Cobra est détruit par le formol en présence de sérum de cheval, comme il l'est en l'absence de ce sérum dans les expériences de M. Oesch.

Comme sérum de cheval, j'ai employé du sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur de Paris, afin que la liqueur sérique fût aussi semblable que possible (mode d'obtention, de stérilisation et de conservation du sérum) dans les deux cas, les sérums différant simplement l'un de l'autre par l'antitoxine qu'il contiennent.

En outre j'ai dilué le sérum au cinquième comme je l'avais fait ci-devant pour le sérum anticobraïque.

Le mélange était ainsi constitué :

Venin de Cobra	1	pour	1000
Glycérine	25	»	100
Sérum antidiphtérique	20	»	100
Formol	1	»	100

Expérience 9 : A un lapin de 2400 grammes j'injecte dans la veine de l'oreille 3 centimètres cubes de cette liqueur complexe, 2 minutes après sa préparation. L'injection est faite en 5 fractions respectivement de ¼ c. c., ¼ c. c., ½ c. c., 1 c. c., 1 c c., les injections se font de minute en minute, excepté les deux premières qui sont séparées par un intervalle de 2 minutes. Les temps étant comptés à partir de la dernière injection, je note :

Début des accidents cardiaques . .	4	minutes
Immobilité absolue	8 ¼	»
Chute de la pression à zéro	11 ½	»

Expérience 10 : Le lendemain, avec la même quantité de la même liqueur conservée 24 heures à 38°, je fais 5 injections partielles, de minute en minute, dans les veines d'un lapin de 2300 grammes, à savoir ¼ c.c., ¼ c.c., ½ c.c., 1 c.c., 1 c.c.

Le lapin meurt, ou plus exactement demeure inerte 40 minutes après la dernière injection. Donc on peut affirmer qu'une fraction importante du venin paralysant a été annihilée en 24 heures à 38° dans le mélange considéré.

Il convient de présenter ici une remarque. Lorsqu'on examine les courbes de la pression artérielle et de la respiration qui ont été recueillies, on distingue aisément des différences essentielles entre ces courbes et celles qu'on observe dans les cobraïsations normales.

Dans les cobraïsations normales, le rythme respiratoire se ralentit de façon précoce. Ici ce n'est que 3 minutes avant la fin qu'un ralentissement se produit.

Dans les cobraïsations normales, sous l'influence de l'asphyxie, la pression artérielle s'élève et le cœur se ralentit ; ce n'est qu'au moment de l'arrêt respiratoire que la pression s'abaisse vers zéro. Ici je ne retrouve sur la courbe de pression aucune trace d'hypertension, aucun indice d'un ralentissement du cœur, et la pression s'abaisse tout autrement qu'au cours d'une cobraïsation régulière.

Enfin j'ai dû en cette expérience, à deux reprises, débarrasser des caillots qui l'avaient envahie, la canule à pression, alors

qu'au cours de l'évolution d'une cobraïsation normale, fût-elle de très longue durée (1 heure et plus), il ne se produit jamais de caillots dans la canule à pression.

J'ai d'ailleurs noté que le sang dans la canule à pression est demeuré rouge jusqu'à la fin, alors qu'il est toujours noir plusieurs minutes avant la mort par asphyxie cobraïque, et que les ultimes convulsions du lapin étaient amples et violentes, tandis qu'elles sont toujours peu étendues et sans force chez le lapin mourant de paralysie cobraïque.

J'en conclus que, vraisemblablement, toute substance paralysante et toute substance anticoagulante avaient disparu du mélange injecté.

La mort telle que je l'ai observée ici s'expliquerait, d'après le professeur Arthus, de la façon suivante :

En ses recherches sur le venin de Cobra, le professeur Arthus a montré jadis que, si l'on pratique la respiration artificielle chez le lapin cobraïsé, on peut soutenir le cœur et la pression artérielle aussi longtemps qu'on le veut, si la dose de venin injectée est petite, si par exemple, elle ne dépasse pas 2 mgr. de résidu sec ; si elle dépasse cette dose, si elle est de 8 mgr. par exemple, la pression s'abaisse tardivement (30 minutes ou plus après l'injection selon la dose) pour tomber assez rapidement à zéro, ce qui provoque la mort.

Le professeur Arthus admet que, dans le liquide sur lequel j'ai expérimenté, la substance paralysante du venin avait été annihilée, mais non la substance tardivement dépressive.

Peu importe d'ailleurs L'essentiel est que le venin de Cobra a été au moins partiellement détruit en présence de sérum et de formol après 24 heures à 38°.

Si l'on compare ce résultat avec ceux que M. Oesch a donnés dans sa thèse de doctorat, on reconnaît sans peine que la destruction de la substance paralysante est ici beaucoup plus grande que dans les essais de M. Oesch. Donc, loin de s'opposer à la destruction de la matière paralysante du venin, tout au moins, la présence de sérum dans la liqueur formolée la rendrait plus rapide.

Il y aurait lieu d'ailleurs d'entreprendre l'étude méthodique de cette disparition si considérable de l'antivenin dans cette expérience, mais cela m'entraînerait hors de la recherche que je poursuis.

Expérience 11. Le même essai est repris 3 jours plus tard. soit après que le mélange avait été conservé 4 jours à 38°, Toutes choses ont été faites comme dans l'expérience 10, sur un lapin de 2560 grammes.

L'animal est mort en 54 ½ min., donc un peu plus tard que le lapin 10, et de semblable façon.

Rien dans les courbes recueillies, rien dans l'apparence du lapin durant que fut attentivement poursuivie son observation, ne révèle la dyspnée, l'asphyxie, la paralysie : le rythme respiratoire fut polypnéique jusqu'à 52 minutes ; la pression artérielle n'a pas présenté d'élévation ; elle a commencé à tomber à 46 minutes, pour atteindre zéro 2 minutes environ avant les dernières convulsions, alors que, dans la mort du lapin par asphyxie, les dernières convulsions précèdent la chute de la pression à zéro de 3 à 4 minutes ; le sang n'était pas noir dans la canule à pression ; les convulsions furent jusqu'à la fin amples et puissantes.

Cette expérience confirme la précédente en tous points.

Expérience 12. L'essai est répété une dernière fois après que le mélange a séjourné 11 jours à l'étuve à 38°. Le lapin pesait 2050 grammes. Les injections ont été faites aux mêmes doses et avec le même fractionnement et les mêmes intervalles que dans les deux essais précédents.

Les courbes de pression et de respiration recueillies pendant 51 minutes ne portent pas trace de manifestations asphyxiques. A ce moment, la pression artérielle n'avait pas fléchi. Des coagulations s'étaient produites dans la canule à pression aux minutes 14 et 44, comme je l'ai déjà noté en l'expérience 10.

Détaché de l'appareil, le lapin a survécu ¾ d'heure ; il est ainsi mort 51 plus 45 minutes après la fin de l'injection intraveineuse, soit 98 minutes, donc notablement plus tard que les deux précédents.

La substance hypotensive du venin de Cobra qui, dans le mélange glycériné et sérique formolé, résiste infiniment mieux que la substance paralysante, finit pourtant par s'atténuer elle-même. Toutefois, si on compare ce dernier résultat avec les résultats obtenus par M. Oesch en l'absence de sérum, il semble que la présence du sérum retarde quelque peu la la destruction de la substance hypotensive.

Quoi qu'il en soit, le venin est détruit en liqueur sérique formolée, alors que l'antivenin ne l'est pas.

Toutefois, de ce que le venin de Cobra est détruit en liqueur glycérinée, sérique et formolée, il ne s'en suit pas que ce soit le formol qui ait assuré l'atténuation ; ce pourrait être le sérum, et cette hypothèse n'est pas du tout invraisemblable, en raison de la si rapide destruction du pouvoir paralysant du venin de Cobra en présence de sérum, comparée à sa destruction beaucoup plus lente en l'absence de ce sérum, toutes conditions demeurant les mêmes quant à la glycérine et au formol.

J'ai été ainsi amenée à rechercher comment se comporte une solution de venin de Cobra quand on la conserve à 38° pendant plusieurs jours en présence de la glycérine et de sérum de cheval, mais en l'absence du formol.

Je prépare un mélange contenant :

Venin de Cobra	1	pour	1000
Sérum antidiphtérique	20	»	100
Glycérine	25	»	100

Ce sont les mêmes proportions que pour la liqueur formolée ayant servi aux précédentes expériences. Le sérum antidiphtérique est le même que ci-devant.

Expérience 13. Dans les veines d'un lapin de 1930 grammes j'injecte 3 centimètres cubes de cette liqueur, en fractionnant l'injection en 5 parties correspondant respectivement à ¼c.c., ¼c.c., ½c.c., 1c.c., 1c.c., les injections se suivant à 1 minute d'intervalle.

Je compte les temps à partir de la cinquième injection :

Début des accidents cardiaques . .	3 ½ minutes
Immobilité totale	7 ½ »
Chute de la pression artérielle à zéro	10 ¼ »

Expérience 14. Je répète un essai semblable au précédent en tous points, mais avec la liqueur conservée à 38° pendant 24 heures, sur un lapin de 1940 grammes.

Je note :

Début des accidents cardiaques . .	3 ¾ minutes
Immobilité totale	7 ¾ »
Chute de la pression artérielle à zéro	10 ½ »

Expérience 15. Un nouvel essai est fait dans des conditions identiques sur un lapin de 2140 grammes, la liqueur toxique ayant été conservée 3 jours à 38°, je note :

Début des accidents cardiaques . .	3	minutes
Immobilité totale	7 ¾	»
Chute de la pression artérielle à zéro	10 ¼	»

Expérience 16. Un quatrième et dernier essai a été fait exactement comme les précédents sur un lapin de 1940 grammes, la liqueur toxique ayant été conservée 7 jours à 38°.

Début des accidents cardiaques . .	3	minutes
Immobilité totale	7 ¾	»
Chute de la pression artérielle à zéro	10 ¾	»

Les résultats sont d'une netteté absolue. Ils établissent que le venin de Cobra conservé à 38° en présence de sérum de cheval, conserve intégralement sa toxicité, au moins pendant 7 jours.

Par conséquent, si ce même venin perd sa toxicité quand à cette même liqueur on ajoute du formol, il convient de le rapporter à l'action exercée par le formol.

RÉSUMÉ

Le sérum anticobraïque dilué à 1/5 et formolé à 1 pour 100 conserve son pouvoir antitoxique sans fléchissement à la température de 38°. Le venin de Cobra en solution glycérinée à 25 pour 100 et formolée à 1 pour 100, perd progressivement sa toxicité.

Cette différence très tranchée entre l'action du formol sur le venin et sur l'antivenin correspondant ne saurait être attribuée à la présence des éléments du sérum de cheval dans la liqueur antivenimeuse, et à leur absence dans la liqueur venimeuse, car la destruction du venin se fait fort bien en liqueur sérique formolée.

La destruction du venin en liqueur sérique formolée n'est pas la conséquence d'une action exercée par le sérum de cheval sur le venin car, en présence de sérum de cheval, mais en l'absence de formol, le venin n'est pas détruit ; elle est due à l'action du formol.

Le venin et l'antivenin correspondant se comportent donc de façon opposée en présence de formol : l'un, le venin, est détruit ; l'autre, l'antivenin, résiste.